

高分子累積膜も酸化還元挙動および放出制御に関する研究

著者	佐藤 裕
号	42
学位授与番号	418
URL	http://hdl.handle.net/10097/46043

氏 名（本籍）	さ 佐	とう 藤	ひろし 裕
学 位 の 種 類	博	士	（薬 学）
学 位 記 番 号	薬 博 第	4 1 8	号
学位授与年月日	平 成	21 年 3 月 25 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研 究 科、専 攻	東北大学大学院薬学研究科 （博士課程）創薬化学専攻		
学 位 論 文 題 目			

高分子累積膜の酸化還元挙動および放出制御に関する研究

論文審査委員	(主 査) 教 授	安 齋 順 一
	教 授	岩 田 鍊
	准教授	田 中 好 幸

論文内容要旨

本研究では、ポリアクリル酸 (PAA) または DNA を用いて電気化学活物質としてフェロセン (Fc) を含有する交互累積膜を作製し、電気化学特性および Fc の電気化学的酸化による色素の放出挙動を調査した。また、水の電解還元および電解酸化による電極表面の局所的 pH 変化を利用して、電極表面に作製した交互累積膜からのメチルオレンジ (MO) または $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -テトラキス (4-N-メチルピリジル) ポルフィリン (TMPyP) の放出制御を試みた。

はじめに、Fc を含有する PAA 累積膜の酸化還元挙動と作製した累積膜からの TMPyP の放出について検討した。その結果、Fc 修飾ポリアリルアミン (Fc-PAH) または Fc 修飾ポリエチレンイミン (Fc-PEI) および PAA を用いて、交互累積膜法により酸化還元活性を有する PAA 累積膜を作製可能であることが分かった。作製した累積膜で被覆した電極は電気化学応答を示したが (Figure 1), 累積膜中の Fc のうち酸化還元反応に関与しているのは一部分であることが明らかになった。

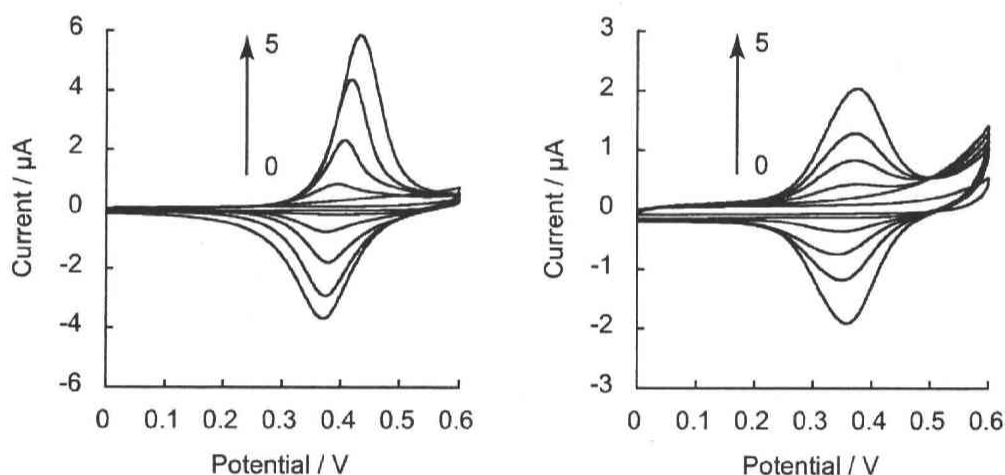


Figure1. Cyclic voltammograms of Fc-PAH/PAA (left panel) and Fc-PEI/PAA (right panel) film-coated electrodes. Scan rate; 50 mV s⁻¹.

また、累積膜の酸化還元特性は用いた高分子の種類によって変化し、Fc-PEI/PAA 累積膜では電極表面に吸着した電気化学活物質特有の酸化還元特性を示したのに対して、Fc-PAH/PAA 累積膜では一般的な拡散支配の電気化学反応に類似した結果が得られた。さらに、Fc の電気化学的酸化による静電的反発を利用して電極表面に作製した累積膜からの TMPyP の放出を試みたが (Figure 2), Fc が十分に酸化されて静電的反発が起こると予想される 0.6 V を電極に印加しても TMPyP の放出は観測されなかった。

同様に、Fc を含有する DNA 累積膜の酸化還元挙動と作製した累積膜からの TMPyP の放出について検討した。その結果、Fc 修飾ポリアミンと DNA を用いて DNA 累積膜を作製可能であり、作製した累積膜で被覆した電極は電気化学応答を示した。さらに、DNA 累積膜の酸化還元特性は用いた高分子の種類だけではなく累積膜の膜厚によって変化し、(Fc-PAH/DNA)₂Fc-PAH 累積膜では電極表面に吸着した電気化学活物質特有の酸化還元特性を示したのに対して、(Fc-PAH/DNA)₃Fc-PAH 累積膜では拡散律速の

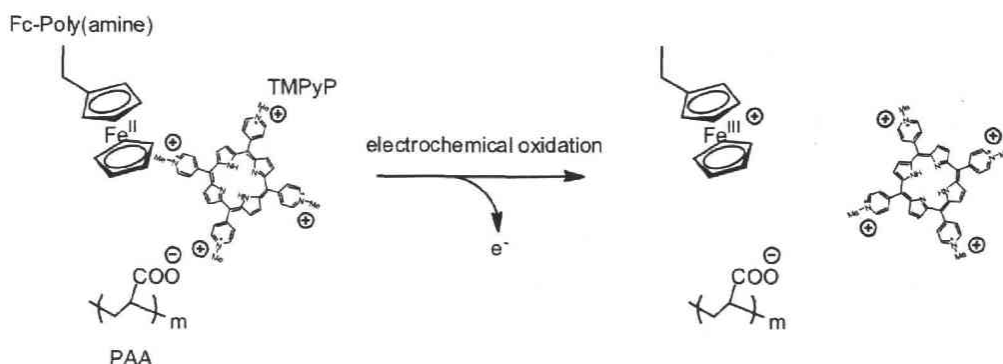


Figure 2. A schematic illustration of release of TMPyP from the Fc-poly(amine)/PAA film on the surface of the electrode..

酸化還元挙動が観測された。これは、かさ高い構造を持った DNA 分子の存在により、累積膜中の電子移動が阻害されるためと考えられる。また、電極表面に作製した累積膜からの TMPyP の放出を試みたが、PAA 累積膜を用いた場合と同様に Fc が十分に酸化される 0.6 V を電極に印加しても TMPyP の放出は観測されなかった。

次に、水の電気分解による局所的 pH 変化を利用した放出制御として、水の電解酸化による MO の放出制御を試みた。その結果、PAH とポリビニル硫酸 (PVS) またはポリスチレンスルホン酸 (PSS) を用いて作製した PAH/PVS 累積膜および PAH/PSS 累積膜は、静電的相互作用により MO を取り込むことが可能であり、累積膜からの MO の放出挙動は放出溶液の pH とイオン強度に依存して大きく変化し、塩基性およびイオン強度の高い条件で放出速度が増大した (Figure 3)。

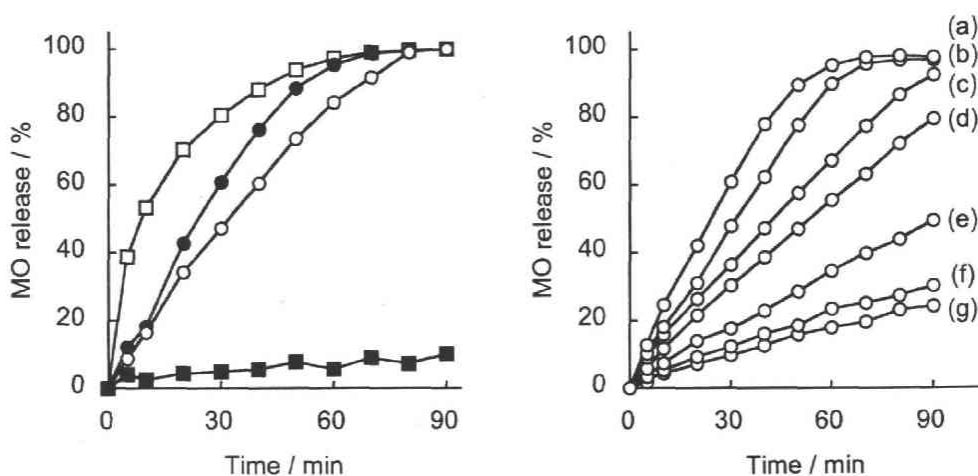


Figure 3. (Left panel) Release of MO from (PVS/PAH)₁₀ film into buffer solution with different pHs. The pH of the solution was 9.0 (□), 7.4 (●), and 5.0 (○) with 10 mM NaCl. The data plotted by (■) is the release of MO into pure water. (Right panel) Effects of ionic strength of the buffer solution (10 mM Tris-HCl, pH 7.4) on the release of MO from the (PVS/PAH)₁₀ film. The solutions contain 500 (a), 300 (b), 150 (c), 100 (d), 50 (e), 10 (f), and 0 mM NaCl (g).

また、水の電解還元による放出制御を試みた結果、負電位の印加により MO の放出が促進され、印加電位により放出速度が異なることが明らかになった。これは水の電解還元反応により水酸化物イオン OH^- が生成し、電極表面近傍が局所的に塩基性になったためと考えられる。しかし、MO の漏出も同時に観測され、完全な放出制御には至らなかった。

さらに、水の電気分解による局所的 pH 変化を利用した放出制御として、水の電解酸化による TMPyP の放出速度を試みた。その結果、1.2 – 1.5 V の正電位を印加することにより TMPyP の放出が促進され、電位の印加によって TMPyP の放出速度が制御可能ことが示された (Figure 4A)。これは、電位の印加によって水の電解酸化が起こり、生成したプロトン H^+ によって電極表面近傍が局所的に酸性になったためと考えられる。また、放出溶液の緩衝能や pH の影響 (Figure 4B) や電位印加時の累積膜の安定性を調査することにより、TMPyP の放出の促進は水の電解酸化によることが確認された。

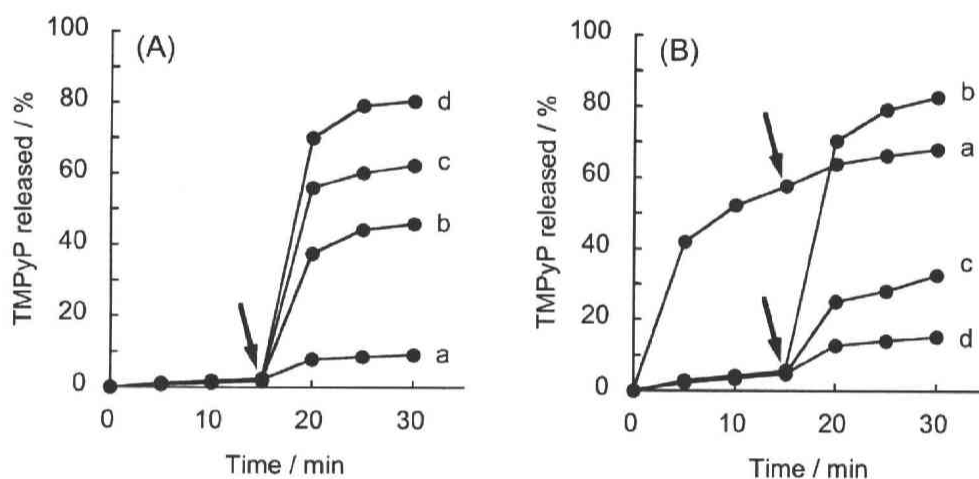


Figure 4. (A) The effects of electrode potential on the release of TMPyP from the $(\text{PAA}/\text{PAH})_5$ film in the 10 mM Tris-HCl buffers (pH 7.4) containing 10 mM NaCl. The electrode potential applied was +1.2 (a), +1.3 (b), +1.4 (c), and +1.5 V (d) vs. Ag/AgCl (3 M KCl) electrode. The electrode potential was 0 V in the first 15 min. (B) The effects of pH on the release of TMPyP from the $(\text{PAA}/\text{PAH})_5$ film under the influence of +1.5 V. The pH of the solution was pH 6.0 (a), 7.4 (b), 8.0 (c), and 9.0 (d).

The buffer solutions used were 10 mM morpholinoethanesulfonic acid for pH 6.0 and 10 mM Tris-HCl for pHs 7.4, 8.0, and 9.0. All solutions contain 10 mM NaCl. The measurements were carried out twice and a typical result was shown.

審査結果の要旨

本論文は、ポリアクリル酸 (PAA) または DNA を用いてフェロセン (Fc) を含有する交互累積膜の作製と、その電気化学特性および Fc の電気化学的酸化による色素の放出挙動について論述したものである。また、水の電解還元および電解酸化による電極表面の局所的 pH 変化を利用したメチルオレンジ (MO) または $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -テトラキス (4-N-メチルピリジル) ポルフィリン (TMPyP) の放出制御についても論述した。

Fc 修飾ポリアリルアミン (Fc-PAH) または Fc 修飾ポリエチレンイミン (Fc-PEI) および PAA を用いて、交互累積膜法により酸化還元活性を有する PAA 累積膜を作製可能であることが分かった。これらの累積膜で被覆した電極は電気化学応答を示したが、累積膜中の Fc のうち酸化還元反応に関与しているのは一部分であることが明らかになった。Fc の電気化学的酸化による累積膜からの TMPyP の放出を試みたが、TMPyP の放出は観測されなかった。同様に、Fc を含有する DNA 累積膜からの TMPyP の放出について検討した。その結果、PAA 累積膜を用いた場合と同様に TMPyP の放出は観測されなかった。

次に、水の電気分解による局所的 pH 変化を利用した放出制御として、水の電解による MO の放出制御を試みた。その結果、PAH とポリビニル硫酸 (PVS) またはポリスチレンスルホン酸 (PSS) を用いて作製した PAH/PVS 累積膜および PAH/PSS 累積膜は、静電的相互作用により MO を取り込むことが可能であり、累積膜からの MO の放出挙動は放出溶液の pH とイオン強度に依存して大きく変化し、塩基性およびイオン強度の高い条件で放出速度が増大した。また、水の電解還元による放出制御を試みた結果、負電位の印加により MO の放出が促進され、印加電位により放出速度が異なることが明らかになった。これは水の電解還元反応により水酸化物イオンが生成し、電極表面近傍が局所的に塩基性になったためである。しかし、MO の漏出も同時に観測され、完全な放出制御には至らなかった。

次に、水の電解酸化による TMPyP の放出速度を試みた。その結果、1.2 – 1.5 V の正電位を印加することにより TMPyP の放出が促進され、電位の印加によって TMPyP の放出速度が制御可能なことを見出した。これは、電位の印加によって水の電解酸化が起これ、生成したプロトンによって電極表面近傍が局所的に酸性になったためと考えられる。また、放出溶液の緩衝能や pH の影響や電位印加時の累積膜の安定性を調査することにより、電気化学法による色素の放出方法を確立した。これらの結果は、医薬品の新しい放出制御法の展開に新たな知見を与えるものである。

よって、本論文は博士 (薬学) の学位論文として合格と認める。